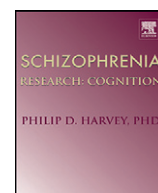




Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research: Cognition

journal homepage: <http://www.schizrescognition.com/>

El procesamiento temporal en la esquizofrenia: Revisión



Irene Alústiza*, Nuria Pujol, Patricio Molero, Felipe Ortuño

Departamento de Psiquiatría y Psicología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 December 2014

Received in revised form 25 May 2015

Accepted 24 June 2015

Available online 29 July 2015

Keywords:

Time processing

Schizophrenia

Neuroanatomy

Functional imaging

Cognition

Review

ABSTRACT

We review the main contributions of the cognitive neuroscience literature in the field of time processing in schizophrenia. First, we summarize the theoretical concepts and terminology related to time and time estimation as well as the characterization of this deficit in the illness. Secondly, we deeply review the neuroanatomical basis of this deficit and its interaction with other cognitive processes and clinical symptoms. Thirdly, we specifically zoom into the main finding of studies which have analyzed temporal discrimination through cognitive tasks performed during functional neuroimaging.

Resumen: Esta revisión pretende mostrar al lector los principales hallazgos de la literatura neurocientífica y cognitiva sobre la temporalidad en la esquizofrenia. Realizaremos primero una breve introducción sobre aspectos teóricos y conceptuales para adentrarnos luego en la importancia de su alteración en este trastorno. Concretamente, las estructuras cerebrales subyacentes y la interacción que guarda con otras disfunciones cognitivas y síntomas psicopatológicos. Incluye diferentes estudios con un enfoque tanto conductual como neurocientífico, aunque especialmente se centra en las tareas de discriminación temporal en la escala de milisegundos y en los estudios que emplean técnicas de neuroimagen funcional.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

El procesamiento temporal, relevante en la conducta y cognición humanas, interesa a disciplinas diversas como la Filosofía, la Medicina y la Psicología. En la literatura, destacan los estudios sobre su disfunción en personas con patología cerebral, inducciones farmacológicas/toxicológicas o trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia (Grondin, 2010).

Desde comienzos del siglo pasado, observaciones fenomenológicas, clínicas y neurobiológicas señalan su alteración en este trastorno (Bonnot et al., 2011). Es considerada clave por algunos modelos sobre su patogénesis, como el de *disimetría cognitiva* (Andreasen, 1999). La investigación neuropsicológica sobre la temporalidad en la esquizofrenia facilita la comprensión de su alteración neurobiológica y cognitiva, así como el modo en que ésta contribuye a sus síntomas.

Existen diversos términos y clasificaciones para definir esta función. Distinguen principalmente entre *percepción temporal*, referida a aspectos más pasivos como la percepción de intervalos; y *temporalidad motora*, que alude a la organización temporal de los actos motores o cognitivos (Neufang et al., 2008).

2. Aproximaciones teóricas

Frente a la más tradicional, que defiende la existencia de un mecanismo central o reloj interno, otras apuestan por una diferenciación según la información utilizada para la estimación temporal. Mientras los

modelos cronobiológicos se basan en la información ambiental, los cognitivos consideran la contribución de procesos atencionales y mnésicos. Entre los segundos, destacan los denominados *Oscilador Temporal Interno* (Treisman, 1963) y *Cronometraje Escalar* (Gibbon et al., 1984). Éste es el modelo contemporáneo más citado, que consta de cinco componentes distribuidos en tres procesos: cronometraje (marcapasos e interruptor), almacenamiento (memoria de trabajo o acumulador y memoria de referencia) y decisión (comparador). También puede definirse como un sistema de procesamiento temporal integrado por tres niveles: reloj (marcapasos-interruptor-acumulador), memoria (memoria de trabajo y de referencia) y decisorial.

La idea de un simple sistema marcapasos-acumulador ha sido abandonada por su déficit de plausibilidad neurobiológica. Matell and Meck (2004) han propuesto el *Modelo de frecuencia de latido del estriado*, según el cual un circuito córtico-estriado subyace al procesamiento temporal.

3. Paradigmas experimentales

La aproximación psicofísica diferencia dos paradigmas clásicos de evaluación. El conocido como *percepción temporal*, *estimación de intervalos* o *discriminación de la duración*, implica la comparación de intervalos de tiempo. El denominado *producción temporal*, *golpeteo* (*tapping*) o *cronometraje motor*, consiste en la reproducción vocal o física de series de tonos a un ritmo determinado (Correa et al., 2006).

Otra posible clasificación distingue entre tareas de estimación y comparación temporal, destacando dos versiones: *generalización* y *bisección temporal* (Grondin, 2010).

DOI of original article: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sch.2015.06.003>.

* Corresponding author.

E-mail address: ilalustiza@unav.es (I. Alústiza).

Coull and Nobre (2008) diferencian entre temporalidad *explícita* e *implícita*. Finalmente, el paradigma de *discriminación temporal* evalúa el umbral de simultaneidad a través de la presentación de pares de estímulos idénticos separados por un intervalo inter-estímulo variable (Pastor et al., 2006).

4. Correlatos anatómo-funcionales

El estudio de la representación temporal en el cerebro cuestiona si existe una estructura especializada o un circuito neural distribuido entre diferentes estructuras. Investigaciones mediante resonancia magnética funcional (Buhusi and Meck, 2005) o tomografía por emisión de positrones (Ortuño et al., 2002) proponen la activación de una red córtico-subcortical durante la ejecución de tareas de temporalidad.

En su investigación mediante neuroimagen funcional en población sana, destacan dos recientes meta-análisis (Ortuño et al., 2011; Wiener et al., 2010). Coinciden en la implicación de un grupo de regiones corticales y subcorticales: frontal inferior izquierdo, área motora suplementaria bilateral, parietal inferior izquierdo, regiones temporales (ínsula bilateral) y putamen izquierdo. El consenso sobre circuitos específicos subyacentes a las diferentes escalas temporales es cada vez mayor: estructuras subcorticales para la orden de milisegundos y corticales para la de segundos. En la esquizofrenia, se ha observado una participación disfuncional de estas redes, con una hipoactivación generalizada del hemisferio derecho.

El circuito córtico-cerebelar-talámico subyacente a la temporalidad, está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia. Comprende el área motora suplementaria bilateral, el córtex frontal medio, el parietal inferior, el cerebelo posterior, el tálamo y el giro frontal medio derechos, la ínsula, el putamen izquierdo y el giro temporal superior izquierdos. Comparativamente a los controles sanos, estos pacientes muestran signos de disfuncionalidad en regiones neuroanatómicas implicadas en esta función (área motora suplementaria, estriado e ínsula/opérculo), más acusados al aumentar la dificultad de la tarea (Davalos et al., 2011).

La evidencia sobre la participación de cada región particular procede de estudios de lesión cerebral y estimulación magnética transcranial. Se han observado alteraciones en tareas de percepción temporal en pacientes con lesiones en cerebelo, ganglios basales, área motora suplementaria, córtex prefrontal, áreas parietales inferiores y giro supramarginal parietal derecho (Gómez et al., 2014).

5. Estudios electrofisiológicos

La fisiología de la temporalidad, dependiente de oscilaciones neurales sincronizadas y de sistemas de neurotransmisión principalmente dopaminérgicos, es deficitaria en la esquizofrenia (Waters, 2013). Una actividad dopaminérgica anómala en la red fronto-estriatal implica una mayor velocidad del reloj y una infraproducción de intervalos (Penney et al., 2005). Ésta contribuye al déficit temporal observado en trastornos dopaminérgicos, como la esquizofrenia, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o la enfermedad de Parkinson (Carroll et al., 2009). Estudios farmacológicos sugieren una hipersensibilidad de esta función a la modulación dopaminérgica pero la investigación sobre los efectos de su administración es inconsistente. Mientras agentes agonistas de la DA (cocaína y metanfetamina) producen un enlentecimiento del tiempo percibido, los antagonistas (e.g. haloperidol) generan un acortamiento del tiempo subjetivo (Papageorgiou et al., 2013).

6. Genética

Tantos los individuos con esquizofrenia como aquellos con alto riesgo para desarrollarla han mostrado déficits. La alteración temporal parece compartir factores de riesgo genético con la esquizofrenia,

puédiéndose utilizar como un marcador específico en la identificación de individuos de alto riesgo a desarrollar el trastorno (Ward et al., 2011). Meck (1986) defiende que el receptor D2 modula la velocidad del reloj interno. No resulta sorprendente que una disfunción del mismo, como sucede en la esquizofrenia, pueda conducir a un procesamiento de intervalos deficiente. Wishart et al. (2011) postulan que variaciones genéticas en el sistema dopaminérgico pueden actuar de manera conjunta para generar diferencias individuales en la habilidad cognitiva. Según Gómez et al. (2014), los factores genéticos (e.g. COMT o ANKK1) se consideran asociados tanto con temporalidad como con la esquizofrenia.

7. Estudios conductuales

Aunque la evidencia del déficit temporal en la esquizofrenia es consistente, su descripción continúa siendo inespecífica (Roy et al., 2012). Ward et al. (2011) lo proponen como un fenotipo cognitivo general de este trastorno. La comparación de los resultados obtenidos resulta compleja debido a las diferencias entre las condiciones experimentales y a la falta de una prueba estandarizada y validada.

Diversos autores coinciden al observar una tendencia a la sobreestimación e infraproducción de duraciones temporales (Papageorgiou et al., 2013). Mientras estudios iniciales arrojan resultados contradictorios sobre la dirección del déficit (sobreestimación y subestimación), otros más recientes muestran mayor consistencia en sus resultados. Definen esta disfunción como “altamente variable”, sin establecer inclinación a una dirección específica (Lee et al., 2009).

8. Interacción con otros procesos cognitivos

La temporalidad y otros procesos cognitivos como la atención, el cambio de conducta automática a controlada, la memoria de trabajo y la graduación de concentración requerida según el nivel de dificultad de la tarea comparten algunas redes cerebrales (Gómez et al., 2014).

Según la teoría del *cronometraje escalon*, la discriminación de intervalos deficiente en la esquizofrenia parte de una disfunción del comparador en el estadio decisional unido al estadio de memoria. La mayor rapidez de producción y variabilidad de reproducción sugieren un descenso en la precisión del reloj interno (Papageorgiou et al., 2013).

La difícil evaluación objetiva del supuesto reloj interno ha conducido a la dependencia de tareas que implican tanto un componente temporal como otros dominios cognitivos no específicos para el tiempo (Lee et al., 2009). La ejecución aparece alterada en tareas sensibles a funciones frontales, temporales, parietales, del hipocampo, estriado y cerebelo. Este déficit cognitivo comprende alteraciones en la memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas, procesos esenciales para un preciso procesamiento temporal (Gómez et al., 2014). Asumiendo una menor implicación cognitiva en la discriminación de duraciones cortas y procesos automáticos, en su evaluación típicamente se utilizan intervalos breves (50–500 ms) y medidas pre-conscientes (Roy et al., 2012).

La dificultad para controlar la implicación de otros dominios cognitivos en la ejecución, contribuye a que la especificidad de la disfunción temporal continúe en debate. Es cuestionable si está asociada con una alteración en los procesos temporales centrales o más bien es atribuible a la disfunción cognitiva o biológica (Bonnot et al., 2011).

La temporalidad y otros componentes ejecutivos como el control de interferencia parecen compartir una base neuroanatómica en los primeros estadios del desarrollo, postulándose el requerimiento de componentes neuroanatómicos y funcionales del procesamiento temporal para un correcto control cognitivo (Radua et al., 2014).

Un aspecto adicional de todo proceso cognitivo es el *esfuerzo cognitivo*, nivel percibido de dificultad de la tarea y consecuente esfuerzo mental aplicado para alcanzar su objetivo. Para examinar si existe alguna región cerebral implicada simultáneamente en todas

estas funciones cognitivas, se han realizado diversos estudios de neuroimagen funcional. Un reciente meta-análisis de 89 estudios (Radua et al., 2014) sostiene la existencia de un grupo de regiones cerebrales comprometidas tanto en las tareas de percepción temporal como en aquellas que requieren esfuerzo cognitivo. Es decir, un aumento de esfuerzo cognitivo media la interacción entre la percepción temporal y otros procesos cognitivos. El solapamiento entre regiones que participan tanto en la temporalidad como en las funciones ejecutivas podría indicar que ambos procesos requieren habilidades cognitivas similares, como atención sostenida, memoria de trabajo, toma de decisiones y preparación de respuestas motoras.

9. Temporalidad y síntomas

Un procesamiento temporal deficiente puede conducir a disfunciones en la secuenciación de la actividad cognitiva o conductual, así como a la fragmentación de la experiencia consciente (Carroll et al., 2009). En consecuencia, los síntomas positivos clásicos podrían interpretarse como manifestaciones de dicha disfunción (Papageorgiou et al., 2013). Alternativamente, se postula la relevancia clínica en la alteración de la temporalidad de este trastorno. Lee et al. (2009) sostienen un agravamiento de la alteración temporal durante el estado agudo de la enfermedad, en probable relación con los procesos cognitivos desorganizados, fragmentados y distorsionados, así como con los sentimientos de confusión y ansiedad.

Parte de la investigación es relación entre la anomalía temporal y la gravedad de la enfermedad (Papageorgiou et al., 2013). Otros estudios señalan que dichas alteraciones varían independientemente del tipo de esquizofrenia, el curso de la enfermedad, la presencia de síntomas positivos o negativos o la carga sintomática (Carroll et al., 2009).

10. Temporalidad y psicosis afectiva

Las alteraciones temporales se evidencian en trastornos que comparten cierto solapamiento sintomático y una base genética con el trastorno bipolar (TB) (e.g. esquizofrenia, TDAH). Los pacientes con TB presentan una mayor rapidez de reproducción temporal y variabilidad en la estimación temporal del orden de milisegundos, independientemente del estatus clínico (Bolbecker et al., 2014). Estos autores muestran que los pacientes con TB, igualmente que aquellos con esquizofrenia, presentan una mayor variabilidad que los controles y los pacientes con trastorno esquizoafectivo. Esto apoya una mayor contribución de los síntomas afectivos frente a los psicóticos en el procesamiento temporal anómalo del TB. También sugieren que las alteraciones perceptivas, frente a las cognitivas, serían el principal factor contribuyente a la mayor variabilidad en la estimación temporal observada en este trastorno.

En el TB, las alteraciones del cerebelo incluyen reducciones de la sustancia gris (Kim et al., 2013) y blanca (Canales-Rodriguez et al., 2013), sugiriendo el posible rol de las anomalías del cerebelo en las alteraciones de la percepción temporal en este trastorno.

Se ha evidenciado una disfunción neurocognitiva más severa y similar a la presente en la esquizofrenia, en los trastornos psicóticos afectivos como el Esquizoafectivo o el Bipolar, que en el TB no psicótico. Por ello, los síntomas psicóticos han sido propuestos como buenos predictores de la alteración cognitiva (Bolbecker et al., 2014).

11. Conclusión

La investigación reciente apunta que las anomalías del procesamiento temporal no sólo son un rasgo de la esquizofrenia, sino de la psicosis en general. El déficit cognitivo y las disfunciones generalizadas del sistema córtico-subcortical presentes en este trastorno

pueden considerarse como el producto de una alteración principal en la temporalidad.

Sería conveniente continuar examinando la contribución relativa de los síntomas psicóticos y afectivos a la variabilidad temporal, así como si el aumento en la demanda del esfuerzo cognitivo media la interacción entre esta función y otros procesos cognitivos, especialmente la cognición social.

La literatura existente no permite determinar si esta alteración persiste a lo largo del curso de la enfermedad, si su severidad correlaciona con la de los síntomas o si mejora con tratamiento de rehabilitación cognitiva o farmacológico.

References

- Andreasen, N.M., 1999. A unitary model of schizophrenia Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 781–787.
- Bolbecker, A., Westfall, D., Howell, J., et al., 2014. Increased timing variability in schizophrenia and bipolar disorder. *Plos One* 9, 1–8.
- Bonnot, O., de Montalembert, M., Kermarrec, S., Botbol, M., Walter, M., 2011. Are impairments of time perception in schizophrenia a neglected phenomenon? *J. Physiol.* 105, 164–169.
- Buhusi, C.V., Meck, W.H., 2005. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat. Rev.* 6, 755–765.
- Canales-Rodriguez, E.J., Pomarol-Clotet, E., Radua, J., et al., 2013. Structural abnormalities in bipolar euthymia: a multicontrast molecular diffusion imaging study. *Biol. Psychiatry* 76 (3), 239–248.
- Carroll, C., O'Donnell, B., Shekhar, A., Hetrick, W., 2009. Timing dysfunctions in schizophrenia as measured by a repetitive finger tapping task. *Brain Cogn.* 71, 345–353.
- Correa, A., Lupiáñez, J., Tudela, P., 2006. La percepción del tiempo: una revisión desde la Neurociencia Cognitiva. *Cognitiva* 18 (2), 145–168.
- Coull, J.T., Nobre, A.C., 2008. Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Curr. Opin. Neurobiol.* 18, 137–144.
- Davalos, D., Rojas, D., Tregellas, J., 2011. Temporal processing in schizophrenia: effects of task-difficulty on behavioral discrimination and neuronal responses. *Schizophr. Res.* 127, 123–130.
- Gibbon, J., Church, R.M., Meck, W., 1984. Scalar timing in memory. In: Gibbon, J., Allan, L. (Eds.), *Annals of the New York Academy of Sciences*, 423: Timing And Time Perception. New York Academy of Sciences, New York, pp. 52–77.
- Gómez, J., Marín-Méndez, J., Molero, P., Atakan, Z., Ortuño, F., 2014. Time perception networks and cognition in schizophrenia: a review and a proposal. *Psychiatry Res.* 220 (3), 737–744.
- Grondin, S., 2010. Timing and time perception: a review of recent behavioral and neuroscience finding and theoretical directions. *Atten. Percept. Psychophys.* 72 (3), 561–582.
- Kim, D., Cho, H.B., Dager, S.R., et al., 2013. Posterior cerebellar vermal deficits in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 150, 499–506.
- Lee, K., Bhaker, R., Mysore, A., Parks, R., Birkett, P., Woodruff, P., 2009. Time perception and its neuropsychological correlates in patients with schizophrenia and in healthy volunteers. *Psychiatry Res.* 166, 164–183.
- Matell, M.S., Meck, W.H., 2004. Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Cogn. Brain Res.* 21, 139–170.
- Meck, W.H., 1986. Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 25, 1185–1189.
- Neufang, S., Fink, G., Herpertz-Dahlmann, B., Willmes, K., Konrad, K., 2008. Developmental changes in neural activation and psychophysiological interaction patterns of brain regions associated with interference control and time perception. *Neuroimage* 43, 399–409.
- Ortuño, F., Ojeda, N., Arbizu, J., 2002. Sustained attention in a counting task: normal performance and functional neuroanatomy. *Neuroimage* 17, 411–420.
- Ortuño, F., Guillén-Grima, F., López-García, P., Gómez, J., Plá, J., 2011. Functional neural networks of time perception: challenge and opportunity for schizophrenia research. *Schizophr. Res.* 125, 129–135.
- Papageorgiou, C., Karanasiou, I., Kapsali, F., et al., 2013. Temporal processing dysfunction in schizophrenia as measured by time interval discrimination and tempo reproduction tasks. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 40, 173–179.
- Pastor, M., Macaluso, E., Day, B., Frackowiak, R., 2006. The neural basis of temporal auditory discrimination. *Neuroimage* 30, 512–520.
- Penney, T., Meck, W., Roberts, S., Gibbon, J., Erlenmeyer-Kimling, L., 2005. Interval-timing deficits in individuals at high risk for schizophrenia. *Brain Cogn.* 58, 109–118.
- Radua, J., Ojeda del Pozo, N., Gómez, J., Guillén-Grima, F., Ortuño, F., 2014. Meta-analysis of functional neuroimaging studies indicates that an increase of cognitive difficulty during executive tasks engages brain regions associated with time perception. *Neuropsychologia* 58, 14–22.
- Roy, M., Grondin, S., Roy, M., 2012. Time perception disorders are related to working memory impairment in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 200, 159–166.
- Treisman, M., 1963. Temporal discrimination and the indifference interval: implications for a model of the "Internal Clock". *Psychol. Monogr.* 77 (13), 1–31.

- Ward, R.D., Kellendonk, C., Kandel, E.R., Balsam, P.D., 2011. Timing as a window on cognition in schizophrenia. *Neuropharmacology* 62 (3), 1175–1181.
- Waters, F.R., 2013. Time perception and discrimination in individuals suffering from hallucinations. *Neuroscience of Hallucinations* 185. Springer Science and Business Media.
- Wiener, M., Turkeltaub, P., Coslett, H.B., 2010. The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *NeuroImage* 49, 1728–1740.
- Wishart, H.A., Roth, R.M., Saykin, A.J., 2011. COMT Val158Met genotype and individual differences in executive function in healthy adults. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 17, 174–180.